

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT,

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasagiline Krka 1 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1 mg de rasagiline (sous forme d'hémitartrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs à presque blancs, ronds, légèrement biconvexes, 7 mm de diamètre, avec des bords biseautés, des taches plus foncées peuvent être visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rasagiline Krka est indiqué chez les adultes dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie (sans la lévodopa) ou en association (avec la lévodopa) chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de rasagiline est, 1 mg par jour en une prise pendant ou en dehors des repas.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La rasagiline est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Le traitement par la rasagiline doit être instauré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré, le traitement par rasagiline doit être interrompu (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune précaution particulière n'est requise chez les patients en cas d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de Rasagiline Krka chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation appropriée de Rasagiline Krka dans la population pédiatrique dans l'indication Maladie de Parkinson.

PI_Text003110 2	- Updated:	Page 2 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Méthode d'administration

Pour usage oral.

Rasagiline Krka peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

En association à d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (y compris les produits médicamenteux et à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis) ou à la péthidine (voir rubrique 4.5). Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par les inhibiteurs de la MAO ou la péthidine.

Insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation concomitante de rasagiline avec d'autres médicaments

L'association de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.5). Un intervalle libre d'au moins cinq semaines doit être respecté entre l'interruption de la fluoxétine et le début d'un traitement par la rasagiline. Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par la fluoxétine ou la fluvoxamine.

L'association de rasagiline et de dextrométhorphan ou de sympathomimétiques, tels ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale et orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Utilisation concomitante de rasagiline et de lévodopa

Comme la rasagiline potentialise les effets de la lévodopa, les effets indésirables de la lévodopa peuvent être augmentés et les dyskinésies préexistantes peuvent être exacerbées. Une diminution de la posologie de la lévodopa pourrait améliorer ces effets secondaires.

Des cas d'hypotension ont été rapportés lors de prise de rasagiline en association à la lévodopa. Les patients atteints de la maladie de Parkinson sont particulièrement vulnérables à l'hypotension à cause de leurs troubles de la marche.

Effets dopaminergiques

Somnolence excessive pendant la journée (EDS) et épisodes d'apparition soudaine de sommeil (SOS)
La rasagiline peut provoquer une somnolence diurne, de la somnolence et, occasionnellement, en particulier si elle est utilisée avec d'autres médicaments dopaminergiques - s'endormir pendant les activités de la vie quotidienne. Les patients doivent en être informés et doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines pendant le traitement par la rasagiline. Les patients qui ont souffert de somnolence et / ou d'un début de sommeil soudain doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

Troubles du contrôle des impulsions (DAI)

DAIs peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques. Des cas similaires de troubles du contrôle des pulsions ont également été

PI_Text003110 2	- Updated:	Page 3 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

rapportés après la commercialisation de la rasagiline. Les patients doivent être régulièrement suivis à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des pulsions.

Les patients et leur entourage doivent être informés des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des pulsions observés chez les patients traités par rasagiline, incluant la compulsion, les pensées obsessionnelles, le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les comportements impulsifs et les dépenses ou les achats compulsifs.

Mélanome

Une étude de cohorte rétrospective a suggéré un risque possiblement augmenté de mélanome lors de l'utilisation de la rasagiline, en particulier chez les patients exposés à la rasagiline sur une plus longue durée et/ou recevant une dose cumulée de rasagiline plus élevée. Toute lésion cutanée suspecte doit faire l'objet d'une évaluation par un spécialiste. Il doit donc être conseillé aux patients de consulter un médecin en cas d'apparition d'une nouvelle lésion ou d'évolution d'une lésion existante.

Insuffisance hépatique

Le traitement par la rasagiline doit être instauré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré, la rasagiline doit être interrompue (voir rubrique 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs de MAO

La rasagiline est contre-indiquée en association avec d'autres inhibiteurs de la MAO (y compris les produits médicamenteux et à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis) dans la mesure où il existe un risque d'inhibition non sélective de la MAO susceptible de provoquer des crises hypertensives (voir rubrique 4.3).

Péthidine

Des effets indésirables graves ont été rapportés lors de l'administration concomitante de péthidine et d'inhibiteurs de la MAO dont un autre inhibiteur sélectif de la MAO-B. L'association de rasagiline et de péthidine est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Sympathomimétiques

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été notifiés lors de l'administration simultanée de sympathomimétiques avec des inhibiteurs de la MAO.

Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de sympathomimétiques, tels ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale ou orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dextrométhorpane

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés lors de l'administration simultanée de dextrométhorpane et d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de dextrométhorpane n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

SNRI / ISRS / antidépresseurs tri et tétracycliques

PI_Text003110 2	- Updated:	Page 4 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'administration concomitante de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Pour l'utilisation concomitante de rasagiline avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) dans les essais cliniques, voir rubrique 4.8.

Des effets indésirables graves ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'ISRS, d'IRSNA, d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et d'inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, les antidépresseurs doivent être administrés avec précaution.

Agents qui affectent l'activité du CYP1A2

Les études *in vitro* sur le métabolisme ont montré que le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) est la principale enzyme responsable du métabolisme de la rasagiline.

Inhibiteurs du CYP1A2

L'administration concomitante de rasagiline et de ciprofloxacine (un inhibiteur de l'isoenzyme CYP1A2) a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de la rasagiline de 83 %. L'administration concomitante de rasagiline et de théophylline (un substrat de l'isoenzyme CYP1A2) n'a modifié la pharmacocinétique d'aucun des deux produits. Par conséquent, les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP1A2 sont susceptibles d'altérer les concentrations plasmatiques de rasagiline et doivent être administrés avec précaution.

Inducteurs du CYP1A2

En raison de l'induction enzymatique du cytochrome CYP1A2 chez les patients fumeurs, les taux plasmatiques de rasagiline peuvent être réduits.

Autres isoenzymes du cytochrome P450

Les études *in vitro* ont montré que la rasagiline à une concentration de 1 µg/ml (équivalente à un taux 160 fois supérieur à la C_{max} moyenne ~ 5,9 - 8,5 ng/ml obtenu chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson après l'administration répétée de 1 mg de rasagiline) n'entraînait pas d'inhibition des isoenzymes suivantes du cytochrome P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP4A. Ces résultats indiquent qu'il est peu probable que les concentrations thérapeutiques de rasagiline entraînent une interférence cliniquement significative avec les substrats de ces enzymes voir rubrique 5.3).

Lévodopa et autres médicaments contre la maladie de Parkinson

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson recevant la rasagiline comme traitement d'appoint au traitement chronique par la lévodopa, il n'y avait pas d'effet cliniquement significatif du traitement par la lévodopa sur la clairance de la rasagiline.

L'administration concomitante de rasagiline et d'entacapone a augmenté la clairance orale de la rasagiline de 28 %.

Interaction entre la tyramine et la rasagiline

La rasagiline peut être utilisée de façon sûre sans restriction alimentaire de tyramine. Cela a été montré par les résultats de cinq études portant sur l'administration d'épreuve de tyramine (chez des volontaires et des patients souffrant de la maladie de Parkinson), ainsi que les résultats d'une surveillance à domicile de la pression artérielle après les repas (chez 464 patients traités par 0,5 ou 1 mg/jour de

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

rasagiline ou par un placebo en association à la lévodopa pendant 6 mois sans restriction de tyramine), et le fait qu'aucun cas d'interaction médicamenteuse entre la tyramine et la rasagiline n'ait été rapport   au cours des études cliniques effectuées sans restriction de tyramine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de la rasagiline chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la rasagiline pendant la grossesse.

Allaitement

Les données expérimentales indiquent que la rasagiline inhibe la sécrétion de prolactine, et, par conséquent, peut inhiber la lactation. Il n'a pas été établi si la rasagiline était excrétée dans le lait maternel. L'administration de rasagiline chez la femme qui allaite devra être faite avec précaution.

Fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet de la rasagiline sur la fertilité n'est disponible. Les données non cliniques indiquent que la rasagiline n'a aucun effet sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Chez les patients souffrant de somnolence ou d'épisodes soudains de sommeil, la rasagiline peut avoir une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients doivent être mis en garde concernant l'utilisation de machines dangereuses, dont les véhicules à moteur, jusqu'à avoir la certitude que rasagiline n'entraîne pas d'effet délétère chez eux.

Les patients traités par la rasagiline et présentant une somnolence et / ou des épisodes soudains de sommeil doivent être informés de s'abstenir de conduire ou participer à des activités où une vigilance diminuée peut exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à des blessures graves ou à la mort (p.ex. utiliser des machines) jusqu'à le patient a déjà une expérience suffisante avec la rasagiline et d'autres médicaments dopaminergiques pour évaluer si cela affecte négativement leur performance mentale et / ou motrice.

Si une augmentation de la somnolence ou de nouveaux épisodes d'endormissement pendant les activités de la vie quotidienne (par exemple regarder la télévision, passer dans une voiture, etc.) se produisent à tout moment pendant le traitement, les patients ne doivent pas conduire ou participer à des activités potentiellement dangereuses.

Les patients ne doivent pas conduire, utiliser de la machinerie ou travailler en hauteur pendant le traitement s'ils ont déjà éprouvé de la somnolence et / ou s'endormi sans avertissement préalable avant d'utiliser la rasagiline.

Les patients doivent être avertis des éventuels effets additifs des médicaments sédatifs, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (par ex. Benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs) en association avec la rasagiline ou lorsqu'ils prennent des médicaments concomitants augmentant la concentration plasmatique de rasagiline (par exemple ciprofloxacine) (voir la section 4.4).

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient: maux de tête, dépression, vertiges et grippe (grippe et rhinite) en monothérapie; dyskinésie, hypotension orthostatique, chute, douleurs abdominales, nausées et vomissements et sécheresse de la bouche en association avec la lévodopa; douleurs musculo-squelettiques, douleurs au dos et au cou et arthralgie dans les deux régimes. Ces effets indésirables n'étaient pas associés à un taux élevé d'abandon du médicament.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous dans les Tableaux 1 et 2 par classe de systèmes d'organes et fréquence selon les conventions suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

Monothérapie

La liste tabulée ci-dessous inclut les effets indésirables qui ont été rapportés avec une incidence plus élevée dans les études contrôlées contre placebo, chez les patients recevant 1 mg / jour de rasagiline.

System Organ Class	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Inconnu</i>
Infections and infestations		syndrome grippal		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		carcinome cutané		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie		
Affections du système immunitaire		réaction allergique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Dépression, Hallucinations*		Troubles du contrôle des pulsions*
Affections du système nerveux	céphalées		accident vasculaire cérébral	Sérotinine syndrome*, Journée excessive somnolence (EDS) et un sommeil soudain apparition (SOS)

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

				épisodes *
Affections oculaires		conjonctivite		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertigo		
Affections cardiaques		angine de poitrine	infarctus du myocarde	
Troubles vasculaires				Hypertension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite		
Affections gastro-intestinales		Flatulences		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		dermatite	éruption cutanée vésiculobulleuse	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		douleur musculo-squelettique, douleur de la nuque, arthrite		
Affections du rein et des voies urinaires		miction impérieuse		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fièvre, Malaise		
* Voir rubrique description de la section des effets indésirables sélectionnés				

En association

La liste ci-dessous comprend les effets indésirables qui ont été notifiés avec une incidence plus élevée chez les patients recevant 1 mg/jour de rasagiline au cours des études contrôlées versus placebo

System Organ Class	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Inconnu</i>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées			mélanome cutané *	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques		Hallucinations*, rêves anormaux	Confusion	Troubles du contrôle des pulsions*
Affections du système nerveux	dyskinésie	Dystonie, syndrome du canal carpien, troubles de l'équilibre	accident vasculaire cérébral	Sérotinine syndrome*, Journée excessive somnolence (EDS) et un sommeil soudain apparition (SOS) épisodes *
PI_Text003110 2	- Updated:			Page 8 of 14

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Affections cardiaques			angine de poitrine	
Affections vasculaires		Hypotension Orthostatique *		Hypertension*
Affections gastro-intestinales		douleur abdominale, Constipation, nausées et vomissements, sécheresse de la bouche		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		éruption cutanée		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgie, douleur de la nuque		
Investigations		perte de poids		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chutes		
* Voir rubrique description de la section des effets indésirables sélectionnés				

Hypotension orthostatique

Dans des études contrôlées par placebo en aveugle, une hypotension orthostatique sévère a été rapportée chez un sujet (0,3%) dans le bras rasagiline (études complémentaires), aucune dans le bras placebo. Les données des essais cliniques suggèrent en outre que l'hypotension orthostatique survient le plus fréquemment au cours des deux premiers mois du traitement par la rasagiline et a tendance à diminuer avec le temps.

Hypertension

La rasagiline inhibe sélectivement la MAO-B et n'est pas associée à une sensibilité accrue à la tyramine à la dose indiquée (1 mg / jour). Dans les études contrôlées versus placebo (en monothérapie et en association), aucune hypertension artérielle sévère n'a été rapportée chez les sujets du groupe rasagiline. Au cours de la période post-commercialisation, des cas de tension artérielle élevée, y compris de rares cas graves de crise hypertensive associés à l'ingestion de quantités inconnues d'aliments riches en tyramine, ont été signalés chez des patients prenant de la rasagiline. Au cours de la période post-commercialisation, il y a eu un cas d'hypertension artérielle chez un patient utilisant le vasoconstricteur ophtalmique chlorhydrate de tétrahydrozoline pendant la prise de rasagiline.

Troubles du contrôle des pulsions

Des symptômes tels que: jeu pathologique (compulsion au jeu), augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques. Des troubles similaires incluant des troubles compulsifs, des pensées obsessionnelles et un comportement impulsif, ont été rapportés après la commercialisation de la rasagiline (voir rubrique 4.4.).

Somnolence excessive pendant la journée (EDS) et épisodes d'apparition soudaine de sommeil (SOS)

Une somnolence excessive (hypersomnie, léthargie, sédation, crises de sommeil, somnolence, apparition soudaine du sommeil) peut survenir chez des patients traités par des agonistes de la

PI_Text003110 2	- Updated:	Page 9 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

dopamine et / ou d'autres traitements dopaminergiques. Un schéma similaire de somnolence quotidienne excessive a été rapporté après commercialisation avec la rasagiline. Des cas de patients traités par la rasagiline et d'autres médicaments dopaminergiques, s'endormant pendant qu'ils s'adonnaient à des activités de la vie quotidienne ont été signalés. Bien que plusieurs de ces patients aient signalé une somnolence pendant qu'ils prenaient de la rasagiline avec d'autres médicaments dopaminergiques, certains ont estimé qu'ils ne présentaient aucun signe avant-coureur, comme une somnolence excessive, et croyaient qu'ils étaient en alerte immédiatement avant l'événement. Certains de ces événements ont été signalés plus d'un an après le début du traitement.

Hallucinations

La maladie de Parkinson est associée à des symptômes à type d'hallucinations et de confusion. Au cours du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, ces symptômes ont également été observés chez des patients souffrant de maladie de Parkinson traités par la rasagiline.

Syndrome de sérotonine

Lors des essais cliniques de la rasagiline l'utilisation concomitante de fluoxétine ou de fluvoxamine et de rasagiline n'était pas autorisée, mais les antidépresseurs suivants étaient autorisés aux posologies recommandées: amitriptyline ≤ 50 mg/jour, trazodone ≤ 100 mg/jour, citalopram ≤ 20 mg/jour, sertraline ≤ 100 mg/jour, et paroxétine ≤ 30 mg/jour.

Au cours de la période post-commercialisation, des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement fatales associés à l'agitation, la confusion, la rigidité, la pyrexie et la myoclonie ont été rapportés par les patients traités avec des antidépresseurs, mépéridine, tramadol, méthadone ou propoxyphène concomitamment avec rasagiline.

Mélanome malin

L'incidence des mélanomes cutanés dans les études cliniques contrôlées par placebo était de 2/380 (0,5%) dans la rasagiline 1 mg à côté du groupe traité par lévodopa contre 1/388 (0,3%) dans le groupe placebo. Des cas supplémentaires de mélanome malin ont été signalés au cours de la période suivant la commercialisation. Ces cas ont été considérés comme graves dans tous les rapports.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes rapportés lors de surdosage à des posologies comprises entre 3 mg et 100 mg ont inclus des états hypomanes, des crises hypertensives et des syndromes sérotoninergiques.

Un surdosage peut être associé à une inhibition significative à la fois de la MAO-A et de la MAO-B. Au cours d'une étude à dose unique, des volontaires sains ont reçu 20 mg/jour et au cours d'une étude de dix jours, des volontaires sains ont reçu 10 mg/jour. Les événements indésirables ont été légers ou

PI_Text003110 2	- Updated:	Page 10 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

modérés, et n'ont pas été imputables au traitement par la rasagiline. Au cours d'une étude d'augmentation de dose chez des patients sous traitement au long cours par la lévodopa recevant de la rasagiline à la posologie de 10 mg/jour, il a été notifié des effets indésirables cardiovasculaires (comprenant hypertension et hypotension orthostatique) qui ont disparu après l'interruption du traitement. Ces symptômes s'apparentent à ceux observés avec les inhibiteurs non sélectifs de la MAO.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être mis en œuvre.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiparkinsoniens, inhibiteurs de la monoamine oxydase B, code ATC: N04BD02

Mécanisme d'action

Il a été montré que la rasagiline est un inhibiteur sélectif puissant et irréversible de la MAO-B qui pourrait provoquer une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum. L'augmentation de la concentration de dopamine et l'accroissement consécutif de l'activité dopaminergique sont vraisemblablement responsables des effets bénéfiques de la rasagiline observés dans des modèles de dysfonctionnement moteur dopaminergique.

Le 1-amino-indane, principal métabolite, actif n'est pas un inhibiteur de la MAO-B.

Études cliniques

L'efficacité de la rasagiline a été établie dans trois études: en monothérapie dans l'étude I, et en association à la lévodopa dans les études II et III.

Monothérapie:

Dans l'étude I, 404 patients ont été randomisés afin de recevoir soit un placebo (138 patients), soit la rasagiline à la dose de 1 mg/jour (134 patients), ou à la dose de 2 mg/jour (132 patients); ils ont été traités pendant 26 semaines, il n'y avait pas de comparateur actif.

Au cours de cette étude, le critère principal d'efficacité a été le changement par rapport aux valeurs initiales du score total de l'Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, parties I-III). La différence entre le changement moyen par rapport aux valeurs initiales à la semaine 26 ou à l'arrêt du protocole (en LOCF: dernière observation reportée) a été statistiquement significative (UPDRS, parties I-III: pour la rasagiline 1 mg par rapport au placebo - 4,2; IC à 95 % [- 5,7; - 2,7]; $p < 0,0001$; pour la rasagiline 2 mg par rapport au placebo - 3,6; IC à 95 % [- 5,0; - 2,1]; $p < 0,0001$). UPDRS Moteur, partie II: pour la rasagiline 1 mg par rapport au placebo - 2,7; IC à 95 % [- 3,87; - 1,55]; $p < 0,0001$; pour la rasagiline 2 mg par rapport au placebo - 1,68; IC à 95 % [- 2,85; - 0,51]; $p = 0,0050$). L'effet fut évident bien que d'amplitude modeste dans cette population de patients présentant une maladie légère. L'effet sur la qualité de vie fut significatif et bénéfique (mesure avec l'échelle PD-QUALIF).

En association:

PI_Text003110 2	- Updated:	Page 11 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Dans l'étude II, les patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo (229 patients), soit de la rasagiline à la dose de 1 mg/jour (231 patients), soit un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT), l'entacapone, à la dose de 200 mg, administrés en association à des posologies programmées de lévodopa / inhibiteur de la décarboxylase (227 patients), et ont été traités pendant 18 semaines.

Dans l'étude III, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (159 patients), de la rasagiline à la dose de 0,5 mg/jour (164 patients), ou à la dose de 1 mg/jour (149 patients), et ont été traités pendant 26 semaines. Dans les deux études, le critère principal d'efficacité a été le changement pendant la période de traitement (par rapport aux valeurs initiales) du nombre moyen d'heures passées en période « OFF » au cours de la journée (déterminé par des agendas sur « 24 heures » complétés à domicile pendant les trois jours précédant chaque visite d'évaluation).

Dans l'étude II, la différence moyenne du nombre d'heures passées en période « OFF » par rapport au placebo a été de - 0,78 h, IC à 95 % [- 1,18; - 0,39], $p = 0,0001$. La diminution moyenne quotidienne totale du temps OFF a été similaire dans le groupe entacapone (-0,80 h, IC à 95 % [- 1,20; - 0,41], $p < 0,0001$) à celle observée dans le groupe rasagiline à 1 mg. Dans l'étude III, la différence moyenne par rapport au placebo a été de - 0,94 h, IC à 95 % [- 1,36; - 0,51], $p < 0,0001$. Il a également été observé une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo dans le groupe rasagiline 0,5 mg, bien que l'amplitude de l'amélioration ait été plus faible. La robustesse des résultats pour le critère d'efficacité primaire a été confirmée dans une batterie de modèles statistiques supplémentaires, et a été démontrée dans trois cohortes (en intention de traiter, per protocole et chez les patients ayant complété l'étude).

Les critères secondaires d'efficacité ont inclus les évaluations globales de l'amélioration par l'examineur, les scores de la sous-échelle des activités de la vie quotidienne (Activities of Daily Living, ADL) pendant les périodes OFF et l'UPDRS symptômes moteurs pendant les périodes ON. La rasagiline a apporté un bénéfice statistiquement significatif par rapport au placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La rasagiline est rapidement absorbée, et atteint sa concentration plasmatique maximale (C_{max}) en approximativement 0,5 heure. La biodisponibilité absolue d'une dose unique de rasagiline est d'environ 36 %. L'alimentation n'affecte pas le T_{max} de la rasagiline, bien que la C_{max} et l'exposition (ASC) soient diminuées respectivement d'environ 60 % et 20 % lorsque le médicament est administré avec un repas riche en graisses. Dans la mesure où l'ASC n'est pas considérablement modifiée, la rasagiline peut être administrée pendant ou en dehors de repas.

Distribution

Le volume moyen de distribution après une administration intraveineuse unique de rasagiline est de 243 l. La liaison aux protéines plasmatiques après administration orale d'une dose unique de rasagiline marquée au ^{14}C est d'environ 60 à 70 %.

Métabolisme

La rasagiline est métabolisée presque complètement dans le foie avant son excrétion. Le métabolisme de la rasagiline est effectué par deux voies principales: une N-désalkylation et/ou une hydroxylation conduisant à la formation des dérivés: 1-amino-indane, 3-hydroxy-N-propargyl-1-amino-indane et 3-hydroxy-1-amino-indane. Les expérimentations *in vitro* ont indiqué que les deux voies du métabolisme de la rasagiline sont dépendantes du système du cytochrome P450, la principale isoenzyme participant au métabolisme de la rasagiline étant CYP1A2. La conjugaison de la rasagiline et de ses métabolites est également une voie majeure d'élimination, entraînant la formation de glucuronoconjugués.

Des expériences *ex vivo* et *in vitro* ont démontré que la rasagiline n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes principales du CYP450 (voir rubrique 4.5).

PI_Text003110 2	- Updated:	Page 12 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Excrétion

Après l'administration orale de rasagiline marquée au ^{14}C , l'élimination se fait principalement par voie urinaire (62,6 %), et secondairement par les fèces (21,8 %), avec une récupération totale de 84,4 % de la dose sur une période de 38 jours. Moins de 1 % de la rasagiline est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Linéarité / non linéarité

La pharmacocinétique de la rasagiline est linéaire dans un intervalle de dose compris entre 0,5 et 2 mg chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Sa demi-vie terminale est de 0,6 - 2 heures.

Insuffisance hépatique

chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC et la $C_{\max}$ ont été respectivement augmentées de 80 % et de 38 %. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, l'ASC et la $C_{\max}$ ont été respectivement augmentées de 568 % et de 83 % (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale: les caractéristiques pharmacocinétiques de la rasagiline chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 - 80 ml/mn) et modérée (clairance de la créatinine 30 - 49 ml/mn) ont été similaires à celles des sujets sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénicité, des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La rasagiline n'a pas montré de risque génotoxique ni *in vivo*, ni dans plusieurs études *in vitro* sur des bactéries ou des hépatocytes. En cas d'activation métabolique, à des concentrations hautement cytotoxiques qui ne seront pas atteintes lors de l'utilisation clinique, la rasagiline a entraîné une augmentation des aberrations chromosomiques.

La rasagiline ne s'est pas montrée carcinogène chez le rat à des expositions systémiques 84 à 339 fois supérieures aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme à la posologie de 1 mg/jour. Chez la souris, une augmentation des incidences des associations d'adénomes bronchio-alvéolaires et/ou de carcinomes a été observée à des expositions systémiques 144 à 213 fois supérieures aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme à la posologie de 1 mg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E460)
Amidon de maïs pré-gélatinisé (type 1500)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Talc (E553b)
Acide stéarique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

PI_Text003110 2	- Updated:	Page 13 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées Aluminium (OPA/Alu/PVC)/Aluminium: 14, 15, 28, 30 et 112 comprimés, dans une boîte.

Plaquettes thermoformées Aluminium (OPA/Alu/PVC)/Aluminium perforées, dose unitaire: 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 et 112 x 1 comprimés, dans une boîte.

Plaquettes thermoformées Aluminium (OPA/Alu/PVC)/Aluminium perforées, dose unitaire, « calender pack »: 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 et 112 x 1 comprimés, dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE483324

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 05/10/2015
Date de dernier renouvellement: 11/09/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 12/2023